

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ
ВОПРОСЫ
КИБЕРНЕТИКИ**

10

С. А. Регирер

**Математическое
моделирование
биологических
процессов и
биомеханика**

Рекомендуемая форма библиографической ссылки:
Регирер С. А. Математическое моделирование биологических процессов и биомеханика // Математические вопросы кибернетики. Вып. 10. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2001. – С. 45–54. URL: <http://library.keldysh.ru/mvk.asp?id=2001-45>

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И БИОМЕХАНИКА *)

С. А. РЕГИРЕР

(МОСКВА)

Введение. Во многих биологических исследованиях, охватывающих широчайший круг объектов — от биологических макромолекул до сообществ организмов — накопление наблюдательных данных и результатов экспериментов давно вышло за пределы, допускающие анализ на словесном уровне с использованием интуитивных соображений. Поэтому необходимость разумной математизации в биологии и медицине уже никем не ставится под сомнение, хотя существуют значительные разногласия относительно ее целей, методов и перспектив.

Существует огромная литература, посвященная математическому моделированию в науках о живом, в том числе многочисленные монографии и обзоры (например, [14, 21, 22, 27–29, 47]), содержащие обширную библиографию. Однако моделированию механических процессов в них уделено сравнительно мало внимания. Поэтому далее круг моделей будет ограничен теми, которые развиваются в биомеханике, причем речь будет идти о физически содержательных моделях, а не об аппроксимации опытных данных известными математическими конструкциями. Первая из такого рода биомеханических моделей принадлежит члену Российской Императорской Академии наук Леонарду Эйлеру, который в 1775 г. написал работу о движении крови по артериям как идеальной несжимаемой жидкости. Опубликованная спустя почти сто лет [39], эта работа, как многие считают, положила начало математической биологии не только в России, но и во всем мире.

Статья обращена к читателю, владеющему в той или иной мере математическим аппаратом, но недостаточно осведомленному в вопросах его применения в биологии и медицине. Поэтому собственно математические формулировки конкретных моделей здесь почти не обсуждаются (их можно найти в цитируемой литературе), а основное внимание уделено тому, какие *вопросы* может задавать себе исследователь и какие *цели* преследовать, конструируя модель. Будут названы как существующие модели, так и модели, которые предстоит построить для решения актуальных задач.

1. Модель как язык или средство для описания (понимания) и как инструмент последующей работы. В биомеханике такая модель отвечает на вопрос о том, *что представляет собой с точки зрения механики тот или иной биологический объект*. Современный пример модели биологического материала связан с представлением паренхимы легкого как особого деформируемого пористого тела [9], все поры которого непосредственно соединены с атмосферой через пути с конечным гидродинамическим сопротивлением, но не сообщаются между собой (пористое тело

*) Переработанный текст доклада на конференции «Науки о жизни на пороге XXI века» (Москва, МГУ, 26 октября 1999 г.)

без возможности непосредственной фильтрации по нему!). Более общая и доселе нерешенная задача состоит в том, чтобы сконструировать модель пористой сплошной среды, в которой поры получают путем размещения в макрообъеме многократно ветвящегося дерева транспортных путей.

Другой пример — модель крови как концентрированной суспензии агрегирующих частиц, имеющих конечный размер, так что взаимодействие каждой частицы с жидкой фазой описывается не только главным вектором, но и главным моментом сил [17]. В этой модели учитывается также хаотическое движение взвешенных частиц, индуцированное сдвиговым течением суспензии, благодаря чему находят объяснение наблюдаемые эффекты стратификации потока по мельчайшим кровеносным сосудам (артериолам): крупные агрегаты из слипшихся эритроцитов движутся в ядре потока, а тромбоциты, самые маленькие кровяные клетки, скапливаются в пристенном слое. Мелкомасштабная пространственная неоднородность при существенной роли конечности размера включений — свойство, присущее очень многим биологическим тканям и жидкостям.

Особый интерес представляют собой биологические мембраны, которые рассматриваются как двумерные континуумы, наделенные богатым набором свойств. Способность мембран проводить электрические импульсы, лежащая в основе деятельности нервной и мышечной систем, и сопряжение электрических, транспортных и механических процессов в мембране многие годы служат предметом обширных фундаментальных и прикладных исследований. Однако вывод кабельного уравнения распространения импульса из общих уравнений электродинамики и установление пределов его применимости невозможно найти ни в одном из общеупотребительных руководств.

Многочисленные результаты, касающиеся построения моделей биологических материалов, в том числе и моделей, которые, как обе выше названные, не имеют аналогов в технических приложениях механики, представлены в монографиях [24, 40].

Модели «биологических сред» разного рода и разного уровня организации (содержимого клетки, жидкостей и тканей в организме, популяций) позволяют, в принципе, формулировать и решать конкретные частные задачи, что и делается во множестве случаев. Однако не менее важна и иная сторона дела: построение моделей биологических сред включает в себя формализацию фундаментальных биологических понятий, не связанную с каким-либо частным явлением.

2. Моделирование как способ понять механику обыденных событий — храпения, кашля, чихания, икоты, кошачьего мурлыканья Вопрос «Я хочу знать, какие минимально необходимые уравнения описывают процесс свиста в два пальца» вполне законен и благопристойен. Для механика не только не зазорно, но и естественно спрашивать, что представляет собой свист как механический акт и как его разумно описать с той или иной степенью формализации. Полезно при этом подумать, нельзя ли с помощью модели по способности свистеть сделать заключения о состоянии лицевых мышц и дыхательного аппарата свистуна. Как ни удивительно, но именно такие *обыденные явления*, о которых почти все думают, что уж про них-то все известно и понятно, до сих пор не имеют не только математического, но даже и внятного замкнутого словесного описания. Например, первое (или, по меньшей мере, одно из первых) теоретическое исследование механики кашля опубликовано совсем недавно — в 1999 г. [20].

Справедливости ради следует заметить, что имеют место и прямо противоположные заблуждения: мало кто, кроме очень узких специалистов, представляет себе, скажем, насколько подробно развито (а это многие сотни публикаций) моделирование работы голосового аппарата, органов слуха или зубо-челюстной системы человека.

3. Моделирование как способ понять, что и почему происходит в наблюдениях или опытах. Часто биологический эксперимент демонстрирует необычные или неожиданные результаты, для понимания причин которых строятся максимально простые («минимальные») модели, использующие наличные гипотезы. Примером может служить поведение клетки желудочка сердца (кардиомиоцита), извлеченной из ткани и помещенной в кювету с физиологическим раствором. Многие такие клетки спонтанно сокращаются, что вначале показалось физиологам аналогом сердечных сокращений на микроуровне. Однако позже выяснилось, что сокращение имеет вид волны, бегущей по клетке со скоростью порядка 100 мкм/с, что на несколько порядков меньше, чем в нормальном сокращении сердца, и происходит без образования особого электрического импульса (*потенциала действия*). Предельно простая гипотеза и соответствующая математическая модель рассматривали — в соответствии с фактами — клетку как цепочку внутриклеточных кальциевых емкостей, открывающихся при достижении порогового значения концентрации ионов кальция вблизи емкости. Повышение концентрации кальция локально активировало сократительный аппарат клетки и создавало волну сокращения. Диффузия кальция от одной емкости к другой считалась замедленной из-за химического связывания кальция белками. Решение задачи, аналогичной задаче о поджиге путем теплопроводности дискретно расположенных шашек, и нескольких более сложных задач [26] позволило объяснить в первом приближении все основные особенности наблюдавшихся волн сокращения. Современные экспериментальные методы позволяют зарегистрировать и распространение кальциевой волны, характер которой согласуется с предсказаниями теории.

Другой пример опытов с непонятным результатом состоит в том, что через отрезок кровеносного сосуда прокачивали жидкость сначала в стационарном режиме, а затем — в пульсирующем, причем давления на выходе из сосуда p_- в обоих опытах были одинаковыми, а давление, среднее за цикл во втором опыте $\langle p_+ \rangle$, совпадало с входным давлением p_+^* в первом опыте. Стационарный (в первом опыте) и средний за цикл (во втором опыте) расходы Q^* , $\langle Q \rangle$ сравнивались между собой. Оказалось, что эти величины различны для различных сосудов и для различных доз сосудорасширяющих веществ, введенных в поток. Качественное объяснение этим фактам удалось получить только на основе сравнительно простой модели течения крови в сосуде со стенкой, радиус которой зависит от давления и уровня активации сосудистых мышц (*тонуса*) сосуда [10]. В этой теории удалось получить результат, исходя из достаточно подробных уравнений, но минуя их подробное решение.

4. Моделирование как способ указать, что надо измерить. Осмысление с помощью модели результатов опытов с течением крови в сосуде при двух режимах (см. п. 3) естественно привело к рекомендациям о повторении экспериментов с варьированием среднего значения, частоты и амплитуды пульсаций давления на входе, поскольку из модели следовали конкретные предсказания на этот счет, и тем самым, открывался путь к проверке модели и к получению новых физиологических данных.

Одна из традиционных для биомеханики задач — задача о перистальтическом перемещении твердого тела или жидкости. Именно за счет этого механизма осуществляется перемещение комка пищи в пищевод, который богато оснащен мышечными волокнами разного типа. Их участие в организации распространения перистальтической волны по пищеводу во многом неясно, как неясна и роль нервного управления этой волной. На основе общих представлений о свойствах мышечной ткани и данных о способности некоторых типов мышц активироваться в ответ на удлинение без нервной стимуляции, была предложена модель автономного перемещения комка пи-

щи [13], согласно которой движущей силой служит распространяющееся сокращение мышц *позади* комка, инициированное актом глотания. Из этой модели следовала рекомендация сопоставления в опытах скорости перемещения комка и его поперечного размера, которым определялось максимальное растяжение стенки пищевода.

Перистальтическое движение направлено не только на транспорт, но и на перемешивание. Среди сотен теоретических работ, посвященных перистальтическим течениям, и бесчисленных регистраций перистальтики кишечника (с помощью рентгеноконтрастных веществ, ультразвука, измерения электрических потенциалов и т. д.) пока не удается, к сожалению, найти удовлетворительного ответа на вопрос о том, что является мерой эффективности перемешивания. По-видимому, для желудка и кишечника эти меры должны быть связаны с интенсивностью массообмена в них, но эти процессы практически не подвергались моделированию, если не считать статьи [45], в которой уравнения массообмена решались, но вопрос о мере эффективности не обсуждался; там же, где он был впервые поднят, не рассматривался массообмен [44].

5. Моделирование для вычисления того, что нельзя измерить — одна из главных в практическом отношении ветвей исследований, обслуживающих практическую медицину и экспериментальную физиологию. Например, насущно необходимы бескровные методы измерения артериального давления и потока крови в различных отделах сердечно-сосудистой системы, в том числе в таких, которые недоступны для установки каких-бы то ни было измерительных устройств. Бескровный метод почти всегда оказывается косвенным, и измеренные параметры с искомыми можно связать только через математическую модель, поскольку калибровка не может иметь сколько-нибудь широких масштабов. Отсюда возникает классическая задача о природе и интерпретации звуков Короткова, которые слышит врач, установив микрофон у локтевого сгиба и стравливая давление в манжете, а также множество родственных задач для сходных методов. Примечательно, что эти методы имеют почти вековую историю, тогда как серьезные механические теории появились совсем недавно [7, 37].

Поток крови поддается измерению еще хуже, нежели давление, и такие измерения, начиная с методов введения индикаторов и кончая современными ультразвуковыми приборами, немислимы без применения математических моделей. Привлекательная идея вычисления потока крови по измерениям давления послужила поводом для многочисленных теоретических работ по гидродинамике крупных кровеносных сосудов, но сама задача полного решения не получила до сих пор.

Важным объектом моделирования являются процессы, происходящие в мелких кровеносных сосудах. В частности, наблюдениями установлены некоторые эмпирические правила, по которым клетки распределяются по ветвям в месте бифуркации сосуда, но ни механическая суть этих правил, ни, тем более, значения гидравлического сопротивления мест бифуркации фактически неизвестны [23], а соответствующие математические модели не построены (для более крупных сосудов, где поток крови можно считать однородным, элегантные асимптотические теории течения в месте бифуркации развиты в [49]). Исключение составляют недавние исследования, реализованные численно с большими затратами времени на суперкомпьютерах класса Cray (см. [38]).

Сопротивление микрососуда определяется как отношение перепада давлений к расходу и имеет однозначную трактовку только для стационарного течения, реализуемого в экспериментах. В жизненных же условиях поток пульсирующий, и физиологически значимы значения расхода крови за времена, много большие периода сердечных сокращений, или, что то же самое, средние за много циклов значения расхода. Вопрос состоит в том,

как ввести разумное определение сопротивления как измеримой величины, характеризующей кровоснабжение. Требуется также выяснить, как в микрососудах средний расход зависит от среднего давления и характеристик пульсации (частоты, амплитуды, их variability и т. д.), принимая во внимание свойства активной стенки и свойства крови. Здесь, таким образом, возникает особая задача об установлении связей между осредненными (или сглаженными) характеристиками нестационарного процесса в нелинейной системе.

При течении крови в микрососудах их сопротивление зависит от просвета, регулируемого гладкомышечными клетками, и от проявлений двух фундаментальных реологических эффектов: образования эритроцитарных агрегатов и стратификации потока (п. 1). Оба эффекта связаны с псевдотурбулентным характером течения, обусловленным высокой объемной концентрацией клеток крови. Вопрос заключается в том, какова степень интерференции названных факторов и каково их результирующее влияние на сопротивление. Здесь нужна качественная модель, описывающая влияние уменьшения просвета на агрегацию и образование свободного от клеток пристенного слоя, и, наоборот, изменения напряжений, приложенных к стенке, — на активность гладких мышц.

Математические модели необходимы для оценки сил, развиваемых мышцами, по кинематическим характеристикам движения (обратная задача динамики) или по электрическим (*миографическим*) сигналам, регистрируемым на поверхности тела. Это касается как скелетных мышц, обеспечивающих движение тела, так и мышц внутренних органов.

Совершенно нетривиальный пример — модель нагрева одиночной мышечной клетки импульсом электрического тока. Температуру клетки определить экспериментально в таком опыте (это реальная и очень перспективная методика) невозможно, тем более ее изменение во времени (процесс длится доли миллисекунды), но простая математическая модель доставляет все необходимые экспериментатору сведения [3].

6. Моделирование для выяснения того, что на самом деле измеряют в медицинской диагностике. Диагностические приемы медицины условно можно подразделить на общепринятые, признанные, хотя и мало распространенные, и экспериментальные (разрабатываемые). Как уже говорилось выше в связи со звуками Короткова, широко используемые методы далеко не всегда хорошо поняты. Действительно, в этой процедуре фактически измеряется давление воздуха в манжетке, а не крови в сосуде, и эти две величины могут различаться существенно. Теория [7, 37] позволяет разобраться в факторах, влияющих на погрешность измерений, и упорядочить экспериментальные данные, накопленные в практической медицине.

Другой пример подобного подхода — повсеместно осуществляемое измерение скорости оседания эритроцитов. Этот тест, изобретенный в начале 20-х годов, с самого начала имел правильное качественное объяснение, состоявшее в том, что скорость оседания зависит от способности эритроцитов образовывать агрегаты, которая почти при всех заболеваниях увеличивается. Однако измеряемый показатель на самом деле отражает не только агрегационную способность эритроцитов но и влияние других параметров [19].

Рутинные функциональные дыхательные пробы несут богатую, но запутанную информацию о состоянии дыхательных путей, но для ее расшифровки необходимо привлекать достаточно сложные теоретические соображения [15, 16] о стенках дыхательных путей, паренхиме легкого, работе дыхательных мышц и т. д.

Эти примеры (число их можно многократно умножить) иллюстрируют общее правило, состоящее в том, что плодотворные идеи в области медицинской диагностики, опирающиеся на данные наблюдений и на грубые теоретические соображения (часто — на интуицию), рано или поздно начи-

нают нуждаться в более детальном осмыслении, которое невозможно без математического моделирования.

7. Моделирование для выяснения того, что происходит во время лечебных процедур и после них. Самый простой пример связан с изучением работы медицинского шприца — его внутренней гидродинамики [51] и механики проникновения в ткань. Для нужд пластической хирургии строятся теории деформирования кожного покрова, для операций удлинения конечности по Илизарову недавно построена теория, описывающая рост костного регенерата, подвергаемого растягивающим усилиям [18]. Огромное количество теоретических работ, использующих различные модели костной ткани как деформируемого твердого тела, обслуживает практическую травматологию и ортопедию и в других аспектах.

Попытки внедрить в клиническую практику новые методы разрушения клеток опухолей и конкрементов (камней во внутренних органах) привели к обстоятельным моделям распространения фокусированных ударных [1] и ультразвуковых волн по неоднородным тканям.

В случае значительной обструкции кровеносных сосудов при атеросклерозе широко используется техника реканализации, когда инструментом, вводимым в сосуд при помощи катетера, механически расширяют его просвет. Помимо задач, связанных с чисто техническими проблемами, здесь возникает вопрос о механизме расширения: происходит ли соскабливание бляшек, выжимание жидкости из пор в утолщенной сосудистой стенке или просто распирает стенку специальным пружинным устройством (стендом). Присутствие катетера и, тем более, стента или вшитого протеза сосуда, в свою очередь, требует прогноза особенностей течения крови в участке сосуда [32]. Реалистичные расчеты в этом случае возможны только на основе решения полных уравнений Навье-Стокса.

Важный класс математических моделей связан с решением весьма тонких вопросов теории теплообмена. Например, при протезировании головки бедра стержень протеза вводят в костномозговой канал бедренной кости и закрепляют специальным костным цементом. Некоторые цементы при затвердевании выделяют настолько значительное количество тепла, что прилегающие участки кости нагреваются до недопустимых температур и образуются области некроза (отмирания) ткани [46].

Существуют также многочисленные терапевтические применения нагрева тканей, особенно в онкологии, когда нужно обеспечить нагрев области опухоли (при помощи электромагнитного или ультразвукового облучения) до необходимой температуры, не подвергая тепловому повреждению здоровую ткань. Решение этих и сходных с ними теоретических задач основывается на уравнении «биотеплообмена» [36, 8], которое в самом простом случае формулируется для некой средней температуры ткани и сводится к уравнению теплопроводности с источником (выделение тепла за счет биохимических реакций и «нагревающего» поля) и стоком (отвод тепла потоком крови). Однако точность этого подхода часто оказывается неудовлетворительной из-за того, в частности, что артериальная кровь поглощает тепло не только от клеток ткани, но и от близкорасположенных венозных сосудов, а также из-за эффектов терморегуляции, благодаря которым кровоснабжение при нагреве стремится меняться так, чтобы сохранить естественную для ткани температуру.

Исследования охлаждения и замораживания тканей, необходимые для криохирургии, также нуждаются в детальных моделях теплообмена, учитывающих особенности фазового перехода в неоднородной среде.

8. Моделирование для проверки числом. Даже если объяснение того или иного эффекта на словесном уровне кажется правдоподобным и, тем более, если оно вызывает сомнения, возникает необходимость отве-

чать на частные вопросы типа «правда ли». Скажем, правда ли, что диффузия кальция в цитоплазме достаточна для протекания сокращения клетки с наблюдаемой скоростью (см. п. 3), что продукция желчи увеличивается благодаря волнам на мембранах клеток печени, что в промежутках между эритроцитами в капилляре интенсивно подается кислород на стенку и т. п. Для ответа иногда достаточно простых оценочных рассуждений, но чаще приходится прибегать к полноценному количественному моделированию, и тогда оказывается, что диффузия кальция в цитоплазме обеспечивает волны в сердечной клетке только при условии последовательного «поджига» внутриклеточных источников кальция [26], что продукция желчи только тогда связана с движениями клеток, когда существенна утечка желчи через стенки канальца [34], и что на межэритроцитарные промежутки приходится, как правило, ничтожно малая доля поставляемого в ткань кислорода.

9. Моделирование как способ предсказания возможных следствий или диапазона следствий принимаемой гипотезы. Наиболее интересная постановка вопроса здесь заключается в том, чтобы оценить *диапазон* результатов (а не конкретный результат) действия того или иного реального или гипотетического механизма. Проблема индивидуального развития организма объединяет в себе исследование нескольких групп процессов, в том числе роста от рождения до достижения зрелости, обновления и адаптации тканей взрослого организма, развития патологических изменений и заживления повреждений. В современных теориях роста, морфогенеза и перестройки признано, что механические напряжения в тканях являются одним из главных регуляторов поведения клеток, массопереноса и присвоения массы [2]. Однако нет ясного представления, о том, какие эффекты подвластны механической регуляции, а какие — нет. Математические модели позволяют оценить *возможности* различных гипотетических путей регуляции. К этой категории моделей относятся интенсивно развиваемые сейчас теории роста опухолей [35, 25], основанные на представлениях механики сплошных многофазных сред и уравнениях клеточной кинетики.

Один из частных примеров представляет собой задача о вертикальном росте корня растения. Обычно говорят, что вертикальный рост обеспечивается управляющим действием силы гравитации, и вопрос состоит в том, достаточно ли такое управление и что может происходить, если в управлении участвует еще реакция ткани на изгиб: преимущественное накопление массы на сжатой стороне [31].

Весьма перспективно направление, изучающее механику движения больших групп организмов: в этих моделях переплетаются интересы механики локомоций, психологии и социальной психологии, градостроительные, транспортные и экологические проблемы, и т. д. Главный вопрос, которому посвящены эти исследования: как поведение коллектива или группы возникает из поступков отдельных особей? В отличие от проблем, связанных с ростом и морфогенезом, здесь почти нет возможностей для экспериментов и опираться приходится только на наблюдательный материал. Для объяснения наблюдаемого поведения организмов выдвигаются изошренные гипотезы, которые затем проверяются в математической модели в качественном анализе и количественных расчетах. При этом делаются попытки определить правила индивидуального поведения организма в коллективе. Такие подходы и модели известны для одноклеточных организмов [11], для насекомых [33], рыб [4, 48], птиц [50], лошадей и антилоп, для толпы [42] и транспортных потоков [43]. В более общей постановке подобные задачи возникают в других областях, в том числе в социологии и психологии [41, 5].

Наконец, еще одно направление, сопряженное, как и два предыдущих в этом разделе, с весьма общими проблемами биологии — это рассмотрение биологических конструкций и процессов как отобранных эволюцией в качестве «оптимальных» для существования биологического вида. Гипо-

тетические критерии оптимальности анализируются путем решения прямых оптимизационных задач на уровне органа (например сосудистой сети [6] или волосяного покрова) и на уровне популяции [30].

Заключение. Одному и тому же объекту могут быть поставлены в соответствие модели разной степени подробности. Математическое моделирование должно развиваться, по крайней мере на начальных этапах, *от простых моделей к более подробным*, а не наоборот, т.е. так, чтобы о всяком элементе модели можно было сказать, что он порождает нового в сравнении со случаем, когда этого элемента нет. Но, вместе с тем, *сопоставление* моделей разного уровня подробности необходимо для того, чтобы честно говорить о том, что и по какой причине не принято во внимание.

Гидродинамики понимают, что в рамках уравнений Навье-Стокса нет смысла говорить о степени разреженности газа, поскольку в них нет соответствующего безразмерного параметра (числа Кнудсена). Но в других областях физики сплошных сред дело обстоит не так гладко. Например, при разных попытках использования линейной неравновесной термодинамики (онзагеровского формализма) обычно используются некие уравнения (например, уравнение теплопроводности) и толкуется о близости к равновесию и об удаленности от оно, тогда как в рамках написанных уравнений мера удаленности от равновесия вообще не может быть указана. Уравнения более высокого приближения часто совершенно непрактичны в смысле решения задач (там даже с начальными и граничными условиями часто отсутствует ясность), но они полезны для формализации ряда понятий типа «удаленности от частичного равновесия». С этим кругом вопросов сталкиваются, например, при упомянутом выше построении моделей биологических суспензий с учетом малого, но конечного размера клеток и их активной подвижности [17].

Главное при моделировании (в большинстве случаев) — качественные результаты и оценки порядков величины. Стремление к количественному совпадению с опытом — часто дело третьестепенное, а иногда даже вредное, ибо надо, во-первых, помнить об индивидуальной изменчивости (сильном разбросе) физиологических параметров, об их временных флуктуациях и, во-вторых с предельной осторожностью относиться к «средним» значениям, процедурам их введения и оперирования с ними. Тем не менее, совершенно оправданны подробные модели физиологических систем (например, сердечно-сосудистой), вложенные в компьютер вместе с программами обработки измерений и индивидуальной идентификации параметров, так что все это может использоваться во время хирургических операций.

Одна из опасностей, подстерегающих исследователя при моделировании биологических процессов — использование избыточно подробных моделей или извлечение из моделей избыточно подробных результатов, не сопрягающихся с биологическими данными, их подробностью и количественной точностью. Как правило, при этом осуществляются массивные численные расчеты, результаты которых малообозримы и не поддаются дальнейшему использованию. Скажем, по поводу гидродинамических обстоятельств возникновения патологических изменений в крупных артериях написаны сотни статей, тогда как содержательные физические и физиологические суждения содержат только единичные из них.

Основная же опасность — недостаток фактических знаний (неосведомленность), из-за которой хорошая математическая конструкция оказывается соответствующей не реальному миру, а художочным представлениям автора о нем. Например, опубликованы многие десятки статей, в которых решаются гидродинамические задачи о течении однородных микрополярных жидкостей (отличающихся несимметричностью тензора вязких напряжений), якобы моделирующие течение крови или суставной жидкости и т. д. без

всякой опоры на сведения о реальных свойствах описываемой жидкости; отсутствует и мотивация выбора определенного типа микрополярной среды из множества возможных. Другой пример — исследования магнитогидродинамических эффектов в кровеносных сосудах. Начавшись с вполне разумной, правильной и не претендовавшей на многое работы, благодаря отсутствию знаний и накоплению формальных ошибок по механизму «испорченного телефона» они породили целую библиотеку бесполезных сочинений [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Н. И., Андриянов Ю. В., Андриянова О. Н., Герасимов Л. Н., Ли А. А. Разрушение почечных камней сходящимися ударными волнами в воде // Проблемы нелинейной акуст. Симп. IUPAP-IUTAM по нелинейной акуст. Ч. 1. — Новосибирск, 1987. — С. 264–268.
2. Белинцев Б. Н. Физические основы биологического формообразования. — М.: Наука, 1991.
3. Бершицкий С. Ю., Цатурян А. К. Действие субмиллисекундного скачка температуры на механическое напряжение демембранизированных волокон скелетной мышцы лягушки в состоянии ригора // Биофизика. — 1985. — Т. 30, № 5. — С. 868–872.
4. Буйкас В. И., Дарков А. А., Радаков Д. В., Чекулаев Ю. В. Математическая модель движения стаи рыб // Вопросы ихтиологии — 1978. — Т. 18, № 5 (112). — С. 924–934.
5. Васин А. А. Модели динамики коллективного поведения. — М.: Изд-во МГУ, 1989.
6. Григорян С. С., Гоциридзе Н. Ш. Оптимальная организация ветвящейся сосудистой сети при пульсирующем потоке // Механика биол. сплош. сред. — М., 1986. — С. 125–131.
7. Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатурян А. К. К теории метода Короткова // Биомеханика (София). — 1984. — Т. 15-16. — С. 54–75.
8. Гусев А. Н., Сигал В. Н., Осинский С. П. Теплофизические модели гипертермии опухолей. — Киев: Наукова думка, 1989.
9. Дьяченко А. И., Любимов Г. А. Система уравнений для описания динамических задач, связанных с механикой легочной паренхимы // Изв. АН СССР. Мех. жидкости и газа. — 1988, № 3. — С. 21–29.
10. Егоров В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Особенности пульсирующего течения крови через резистивные кровеносные сосуды // Изв. РАН. Мех. жидкости и газа. — 1994. — № 2. — С. 83–89.
11. Иваницкий Г. Р., Медвинский А. Б., Цыганов М. А. От беспорядка к упорядоченности на примере движения микроорганизмов // Успехи физ. наук. — 1991. — Т. 161, № 4. — С. 13–71.
12. Кизилова Н. Н., Регирер С. А. О магнитогидродинамических эффектах при движении крови // Биофизика. — 1991. — Т. 36, № 1. — С. 147–153.
13. Киреева Е. Е. К теории работы пищевода // Тезисы докладов 3-й Всесоюзной конференции по проблемам биомеханики. — Т. 1. — Рига, 1983. — С. 219–220.
14. Крушинский Л. В., Козлов В. Н., Кудрявцев В. Б. О некоторых результатах применения математики к моделированию в биологии // Математические вопросы кибернетики. Вып. 1. — М.: Наука, 1988. — С. 52–88.
15. Кузнецова В. К., Любимов Г. А. Механика дыхания // Физиология дыхания. — С.-Пб., 1994. — С. 54–104.
16. Кузнецова В. К., Любимов Г. А. Математическое моделирование влияния механических свойств аппарата вентиляции на форму отношений поток–объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха // Пульмонология (Москва). — 1996. — № 4. — С. 69–74.
17. Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Агрегация и диффузия эритроцитов // Современные проблемы биомеханики. Вып. 9. — М., 1994. — С. 5–33.
18. Логвенков С. А., Штейн А. А. Математическое моделирование роста костного регенерата при distrакции // Проблемы современной механики. — М.: Изд-во МГУ, 1998. — С. 186–193.
19. Лосев Е. С. Физическая модель гравитационного оседания эритроцитов // Биофизика. — 1992. — Т. 37, № 6. — С. 1057–1062.
20. Любимов Г. А. Механика кашля // Физиология человека. — 1999. — Т. 25, № 6. — С. 81–88.
21. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980.
22. Молчанов А. М. (ред.) Математическое моделирование сложных биологических систем. — М.: Наука, 1988.
23. Пономарева Т. В., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. О распределении эритроцитов по капиллярам, отходящим от общей прекапиллярной артериолы // Физиол. ж. — 1994. — Т. 80, № 2. — С. 114–125.
24. Регирер С. А. Лекции по биологической механике. Ч. 1. — М.: Изд-во МГУ, 1980.

25. Регирер С. А. Приложения биомеханики в исследованиях роста опухолей // *Соврем. пробл. биомеханики*. Вып. 10. — М.: Изд-во МГУ (в печати).
26. Регирер С. А., Цатурян А. К., Черная Г. Г. Математическая модель распространения волн активации в изолированном кардиомиоците // *Биофизика*. — 1986. — Т. 31, № 4. — С. 667–671.
27. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. — М.: Наука, 1975.
28. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. — М.: Наука, 1984.
29. Свирежев Ю. М., Пасеков В. П. Основы математической генетики. — М.: Наука, 1982.
30. Ханин М. А., Дорфман Н. Л., Бухаров И. Б., Левадный В. Г. Экстремальные принципы в биологии и физиологии. — М.: Наука, 1978.
31. Штейн А. А. Взаимодействие вертикально растущего корня с жестким препятствием // *Биофизика*. — 1996. — Т. 41, № 5. — С. 1097–1101.
32. Aenis M., Stancampiano A. P., Wakhloo A. K., Lieber V. B. Modeling of flow in a straight stented and nonstented side wall aneurysm model // *Trans. ASME: J. Biomech. Eng.* — 1997. — V. 119, № 2. — P. 206–212.
33. Bonabeau E., Theraulaz G., Deneubourg J. L. Group and mass recruitment in ant colonies: the influence of contact rates // *J. Theor. Biol.* — 1998. — V. 195, № 2. — P. 157–166.
34. Выкова А. А., Регирер С. А. Fluid dynamics of secreting canaliculi with moving walls // *Euromech Coll. 344. Abstrs.* — London, 1996. — P. 40.
35. Chaplain M. A. J. Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours: the mathematical modelling of the stages of tumour development // *Math. Comput. Modell.* — 1996. — V. 23, № 6. — P. 47–87.
36. Diller K. R., Ryan T. P. Heat transfer in living systems: current opportunities // *Trans. ASME: J. Heat Transfer.* — 1998. — V. 120, № 4. — P. 810–829.
37. Drzewiecki G. M. Modeling of noninvasive arterial blood pressure methods // *Analysis and Assessment Cardiovasc. Function.* — New York, 1998. — P. 208–221.
38. Eenden G., Popel A. S. A numerical study of plasma skimming in small vascular bifurcations // *Trans. ASME: J. Biomech. Eng.* — 1994. — V. 116, № 1. — P. 79–88.
39. Euler L. Principia promotu sanguinis per arterias determinando // *Opera postuma*. V. 2. — Petropoli: Eggers, 1862. — P. 814–829.
40. Fung Y.-C. *Biomechanics: Mechanical properties of living tissues.* — New York etc.: Springer, 1993. — 18+586.
41. Helbing D. *Quantitative sociodynamics. Stochastic methods and models of social interaction processes.* — Dordrecht: Kluwer, 1995. — XIX.
42. Helbing D., Molnár P. Social force model for pedestrian dynamics // *Phys. Rev. E.* — 1995. — V. 51, № 5. — P. 4282–4286.
43. Klar A., Wegener R. A hierarchy of models for multilane vehicular traffic // *SIAM J. Appl. Math.* — 1999. — V. 59, № 3. — P. 983–1001, 1002–1011.
44. Lew H. S., Fung Y.-C., Lowenstein C. B. Peristaltic carrying and mixing of chyme in the small intestine (an analysis of a mathematical model of peristalsis of the small intestine) // *J. Biomech.* — 1971. — V. 4, № 4. — P. 297–315.
45. Macagno E. O., Christensen J., Lee C. L. Modeling the effect of wall movement on absorption in the intestine // *Amer. J. Physiol.* — 1982. — V. 243, № 6. — P. G541–G550.
46. Mazzullo S., Paolini M., Verdi C. Numerical simulation of thermal bone necrosis during cementation of femoral prostheses // *J. Math. Biol.* — 1991. — V. 29, № 5. — P. 475–494.
47. Murray J. D. *Lectures on nonlinear-differential-equation models in biology.* — Oxford: Clarendon Press, 1977. [Русский перевод: Марри Д. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. — М.: Мир, 1983.]
48. Niwa Hiro-Sato. Newtonian dynamical approach to fish schooling // *J. Theor. Biol.* — 1996. — V. 181, № 1. — P. 47–63.
49. Pedley T. J. *The fluid mechanics of large blood vessels.* — Cambridge etc.: Cambridge Univ. Press, 1980. [Русский перевод: Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. — М.: Мир, 1983.]
50. Toner J., Tu Y. Flocks, herds, and schools: a quantitative theory of flocking // *Phys. Rev. E.* — 1998. — V. 58, № 4. — P. 4828–4858.
51. Watson L. T., Billups S. C., Wang C.-Y., Everett E. A. Slow viscous flow in a syringe // *Trans. ASME: J. Biomech. Eng.* — 1986. — V. 108, № 4. — P. 317–325.